

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner

Silvia Beatriz Sánchez Marco

Máster en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo.

Universidad de Zaragoza

Curso 2013-2014.



**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA.
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

TUTORES:

CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA: JESÚS MARÍA GARAGORRI OTERO

PROFESOR ASOCIADO DE PEDIATRÍA: JOSE IGNACIO LABARTA AIZPUN

MÉDICO ADJUNTO DE PEDIATRÍA: ANTONIO DE ARRIBA MUÑOZ

Índice

	Página
Resumen	3
Introducción	6
Objetivos	17
Material y métodos	19
Resultados	28
1. Descripción de la muestra	29
2. Evolución longitudinal de los parámetros antropométricos	32
3. Valoración de la respuesta al tratamiento con rGH a corto plazo	39
4. Valoración de la respuesta al tratamiento con rGH a largo plazo	39
5. Estadística analítica	40
Discusión	48
Conclusiones	55
Bibliografía	57

RESUMEN

Resumen

Objetivos: Evaluación de parámetros clínicos y analíticos que actúen como predictivos de respuesta al tratamiento con hormona recombinante humana (rGH) a largo plazo en pacientes con síndrome de Turner.

Material y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo con una muestra de 34 niñas diagnosticadas de Síndrome de Turner, que recibieron tratamiento con rGH y fueron controladas en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza hasta alcanzar la talla adulta. Se determinaron variables relacionadas con datos auxológicos, analíticos, cariotípicos y farmacológicos a lo largo de su seguimiento en dichas consultas. Se realizó un estudio descriptivo y analítico mediante regresión lineal.

Resultados: El tratamiento con rGH produjo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros determinados de forma previa y a los 12 meses de tratamiento para talla ($p=0,011$), velocidad de crecimiento ($p=0,004$) e IGF1 ($p=0,043$). Se observó una respuesta favorable a corto plazo valorada en ganancia de velocidad de crecimiento en el 66,6% de los casos ($VC > 3$ cm/año a los 12 meses de tratamiento). También se evidenció una respuesta favorable a largo plazo valorada en una ganancia de talla total de $41,73\text{cm} \pm 18,43\text{cm}$ (1,008 SDS). Las pacientes ganaron una media de $7,52\text{ cm} \pm 5,44\text{ cm}$ respecto a su pronóstico de crecimiento previo al tratamiento. Se hallaron correlaciones estadísticamente significativas para variables como dosis inicial de rGH, tiempo de tratamiento con rGH previo al inicio de terapia estrogénica y niveles de IGF1 e IGFBP3 a los 12 meses de tratamiento.

Conclusiones: El presente estudio evidencia una ganancia mayor de talla final entre pacientes tratadas con rGH respecto a las no tratadas, objetivándose como factores predictivos de buena respuesta a largo plazo en orden de importancia: A) Mayor dosis de rGH al inicio del tratamiento, B) Mayor tiempo de tratamiento con rGH hasta inicio de terapia estrógenica, C) Incremento en los niveles de IGF1 e IGFBP-3 durante el primer año de tratamiento.

Abstract

Objective: To evaluate clinical and analytical parameters in girls with Turner Syndrome treated with recombinant human growth hormone (rGH) which can predict final growth response.

Patients and methods: A retrospective study was performed. 34 Turner syndrome girls treated with rGH were studied. They were followed in the Pediatric Endocrinology Unit at Miguel Servet Hospital in Zaragoza until final height. Auxological, analytical and cariotypical parameters were collected during the rGH treatment period.

It was performed a descriptive and analytical study using linear regression.

Results: rGH improves height ($p=0,011$), growth velocity ($p=0,004$) and IGF-1 ($p=0,043$) after one year of treatment. It was shown a favourable treatment response in the first year in terms of height velocity in the 66,6% of cases ($HV > 3$ cm per year after one year of treatment). It was also shown a favourable long term treatment response in terms of total adult height which was increased in $41,73 \pm 18,43$ cm ($+1,008$ SDS). There is an adult height gain of $7,52$ cm $\pm 5,44$ cm compare to the initial potential height. There were found positive significant correlations with the initial rGH dose, rGH years of treatment before the start of estrogen therapy and IGF1 and IGFBP3 levels after 12 months of treatment.

Conclusions: The current study demonstrates a greater adult height gain in patients receiving rGH compare to non treated patients. The long term predictive factors are: A) Higher initial rGH dose B) Longer rGH treatment before the start of estrogen therapy C) Increased IGF1 and IGFBP3 levels during the first year of treatment.

INTRODUCCIÓN

SINDROME DE TURNER

El síndrome de Turner es un trastorno cromosómico que afecta a una de cada 2500 nacidas vivas caracterizado por la presencia de una monosomía completa o parcial de cromosoma X, con o sin mosaicismo, acompañado de los rasgos fenotípicos característicos.

Turner describió un síndrome consistente en infantilismo sexual, cuello alado y cúbito valgo en mujeres adultas y Ullrich describió a una niña de 8 años con talla baja y muchas características fenotípicas comunes. Es por ello que dicho síndrome se denominó síndrome de Ullrich- Turner, aunque este término no es usado en Estados Unidos por lo que generalmente es denominado y conocido como síndrome de Turner¹.

Patogenia

Aproximadamente más del 50 % de las pacientes afectas con síndrome de Turner presentan una dotación cromosómica 45, X. Un 15% de las pacientes son mosaicos de la combinación 45,X y una línea celular normal (45,X/46,XX). Menos frecuentes son los mosaicismos con isocromosomas 45,X/46,X,i (Xq); con anillos 45, X/46, X, r(X); o con fragmentos 45, X/46fra. El cromosoma X único es de origen materno en el 80% de los casos. Se desconoce el mecanismo de pérdida cromosómica, y no se ha evidenciado un aumento del riesgo de padecer el síndrome a mayor edad materna.

Los genes implicados en el fenotipo Turner son genes ligados al cromosoma X que no se inactivan. Uno de los locus implicados en el control del crecimiento longitudinal ha sido localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (PAR 1). Se cree que SHOX, un gen de 170 Kb de ADN en el PAR 1 (Xp22.33), es importante en el control de crecimiento en las niñas con síndrome de Turner, síndrome de Lery-Weill y en pacientes afectos de talla baja idiopática.

Se postula que los genes que controlan la función ovárica normal se encuentran en Xp y quizá dos “supergenes” en Xq. La frecuencia del cariotipo 45 X en el momento de la concepción es de cerca de un 3%, pero en el 99% de los casos se produce un aborto espontáneo, siendo responsables del 5-10% de todos los abortos.

El ovario fetal contiene aproximadamente 7 millones de ovocitos, pero éstos comienzan a desaparecer rápidamente tras el 5º mes de gestación.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Al nacimiento existen sólo 2 millones, en la menarquia 400.000-500.000; y en la menopausia persisten 10.000. En ausencia de un cromosoma X, este proceso se acelera y casi todos los ovocitos han desaparecido a los 2 años. Finalmente los ovarios se describen como “en cintilla” y contienen tejido conjuntivo con la persistencia de algunas células germinales¹.

Manifestaciones clínicas

Perinatal

El síndrome de Turner se caracteriza al nacimiento por presentar un edema característico en dorso de mano y pies junto con presencia de pterigium Colli. Son frecuentes el bajo peso y una menor longitud al nacimiento.

Infancia

Las manifestaciones clínicas en la infancia comprenden la formación de cuello alado, baja implantación de cuero cabelludo, retrognatia, epicantos, paladar ojival, hipertelorismo y tórax ancho.

La talla baja constituye el hallazgo fundamental y puede estar presente en ausencia de otras manifestaciones clínicas. La desaceleración del crecimiento lineal comienza en la lactancia y primera infancia, y se vuelve más acusado en la infancia tardía y en la adolescencia, hasta producir una talla significativamente baja en la edad adulta, que se correlaciona en gran medida con la talla genética².

Asimismo, la maduración sexual no tiene lugar en la edad esperada para ello, y sólo en una pequeña proporción se produce una pubertad espontánea (20%).

La insuficiencia gonadal primaria se asocia con un inicio precoz de la adrenarquia (elevación del sulfato de DHEA), pero con una pubarquia tardía, si bien es cierto que se han descrito casos de embarazos espontáneos en pacientes con menstruación espontánea.

Se considera que las mujeres afectas con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de presentar una menopausia precoz, riesgo de aborto o descendencia con trisomía 21.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Tabla 1. Manifestaciones más frecuentes pacientes síndrome de Turner ²

CLINICA	PORCENTAJE%
Músculo- esquelética	
• Talla corta	100
• Cuello corto	40
• Proporción anormal de segmento superior/inferior	97
• Cubitus valgus	47
• Metacarpianos cortos	37
• Deformidad de Madelung	8
• Escoliosis	35
• Genu valgo	35
• Micrognatia y paladar ojival	38
• Mamilas hipoplásicas y muy separadas	80
Obstrucción linfática	
• Pterigium colli	25
• Implantación baja de cabello	42
• Edema de manos y pies	80
• Displasia de las uñas	13
• Dermatoglifos característicos	35
Defectos de células germinales	
• Fallo gonadal	96
• Infertilidad	99
Otras anomalías	
• Cardiovasculares	55
• Renales	39
• Nevus pigmentados	50
• Ptosis	11
• Estrabismo	18
• Defectos de audición	50
• Intolerancia a hidratos de carbono	40

Son frecuentes los defectos cardíacos asociados en las niñas con síndrome de Turner, la haploinsuficiencia de cromosoma X tiene especial relevancia en la afectación cardiovascular,

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

de esta manera existe un riesgo 4-5 veces mayor de mortalidad prematura secundaria a enfermedades cardíacas congénitas y coronarias. Algún ejemplo de esta afectación, lo constituyen anomalías clínicamente silentes como la válvula aorta bicúspide (33-50%), dilatación de aorta descendente, coartación de aorta (20%) y el drenaje venoso pulmonar anómalo entre otros.

La afectación renal, fundamentalmente malformaciones, (riñón pélvico, en herradura, duplicación del sistema colector, agenesia renal, etc.) está presente en el 25-35% de los casos, siendo frecuencia la hipertensión idiopática.

Aproximadamente el 75% de las pacientes afectas de síndrome de Turner desarrollan una otitis media bilateral recurrente. Es frecuente déficit de audición neurosensorial y su presencia aumenta con la edad ^{1,2}.

A pesar de que las antiguas publicaciones indicaban que las niñas con síndrome de Turner presentaban un cociente intelectual bajo con más frecuencia que la población general, hoy se sabe que el desarrollo intelectual de estas pacientes suele ser normal, salvo en aquellas con un cromosoma x en anillo, que tienen mayor riesgo de presentar un déficit variable intelectual ⁵.

Es habitual encontrar un perfil neurocognitivo específico con defectos en diferentes áreas del desarrollo relacionadas con la percepción visual y espacial, la comunicación no verbal, la coordinación motora, las habilidades perceptivas y la memoria, sobre todo la memoria visual; todo ello se traduce en pobre rendimiento aritmético, dificultades para aprender a conducir, orientarse y para relacionarse a nivel social ⁵.

Es importante prestar atención al desarrollo psicosocial de las pacientes con síndrome de Turner, ya que presentan mayor riesgo de aislamiento social, inmadurez y ansiedad. Han sido descritos otros trastornos como la dislexia, problemas de aprendizaje no verbal y trastornos por déficit de atención ⁵.

Es importante destacar que en aquellas pacientes que presentan un mosaicismo 45X/46 XX, las anomalías están atenuadas o son más escasas, y generalmente la primera manifestación de trastorno suele ser la talla baja y la insuficiencia ovárica ^{1,2}.

Adultos

Las pacientes presentan una menor densidad ósea fundamentalmente a nivel lumbar y trabecular, lo que se traduce en un riesgo aumentado de sufrir fractura. Aquellas pacientes con pubertad espontánea presentan unos niveles prácticamente normales de masa ósea, al igual que las pacientes que han seguido tratamiento estrogénico sustitutivo con buen cumplimiento y de manera mantenida ⁵.

Los anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y/o antiperoxidasa) están presentes en un 30-50% de las pacientes, de las cuales un 10-30% desarrollan una enfermedad tiroidea inmune.

Se han descrito en estas pacientes alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, como la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina (Déficit de secreción de insulina en mujeres 45X).

Diagnóstico

Ante la presencia de una niña con talla baja importante y/o adolescente con retraso del inicio de la pubertad, se debe considerar la realización de un cariotipo, si estas pruebas resultan normales ante una sospecha clínica establecida, se procederá a realizar un examen de los fibroblastos de la piel. En el caso de detectar un cromosoma marcador en algunas o todas las células, se deben analizar las secuencias del centrómero del cromosoma Y o de regiones cercanas a él para GBY, ya que se relaciona con la aparición de gonadoblastoma en un 7-10% de los casos.

En el estudio inicial se debe realizar una ecografía renal, cardíaca y ovárica con el fin de descartar alteraciones estructurales.

A nivel óseo los hallazgos más frecuentes son el acortamiento del 4º metatarsiano y metacarpiano, la disgenesia epifisaria en las articulaciones de las rodillas y los codos, la deformidad de Madelung, la escoliosis y en pacientes de mayor edad una hipomineralización ósea consecuencia de la osteoporosis en ocasiones asociada al síndrome.

La hormona foliculoestimulante (FSH), presenta niveles elevados durante la lactancia (2-3 años), bajos hasta los 6-8 años de edad y elevados nuevamente alrededor de los 10- 11 años.

Se deben determinar de manera periódica los anticuerpos antitiroideos y hormonas tiroideas. Así como realizar un cribado de enfermedad celíaca mediante la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa de tipo A, realizando un estudio inicial a los 4 años y controles seriados cada 2-3 años.

En el caso de las pacientes adultas, se realizará de manera anual, analítica sanguínea (función hepática, renal, tiroidea, glucemia en ayunas, triglicéridos y colesterol). Cada 3-5 años se evaluará la función auditiva, cardíaca y se realizará desde los 10 años de edad una densitometría ósea ^{1,2}.

Tratamiento

rGH y Talla baja

La hormona del crecimiento (GH) o somatotropina es una molécula proteica pequeña producida a nivel de la hipófisis, que contiene 191 aminoácidos en una sola cadena, con un peso molecular de 22.005. Induce el crecimiento de casi todos los tejidos del organismo que conservan esa capacidad. Estimula la mitosis celular y la diferenciación de diferentes tipos celulares como los condrocitos, condroblastos y miocitos precoces. Tiene importantes funciones metabólicas, además de afectar al crecimiento general, la hormona del crecimiento ejerce múltiples efectos metabólicos específicos: 1) Aumenta la síntesis proteica en la mayoría de células del organismo; 2) Favorece la movilización de los ácidos grasos del tejido adiposo; 3) Incrementa la cantidad de ácidos grasos libres en la sangre y potencia el uso de los ácidos grasos como fuente de energía; 4) Disminuye la cantidad de glucosa utilizada por el organismo. Así pues, la hormona del crecimiento estimula la formación de proteínas, la utilización de los depósitos de lípidos y la conservación de los hidratos de carbono ⁴.

La secreción de GH está regulada por un complejo sistema de control neuroendocrino: sistema nervioso central (SNC), hipotálamo, hipófisis anterior, órganos diana y tejidos periféricos. El controlador final de la secreción y de sus características es el SNC; este control lo realiza a través de la liberación e interacción de dos neuropéptidos hipotalámicos con acciones contrapuestas: el GHRH (hormona liberadora de GH) y la somatostatina o SRIH (hormona inhibidora de la secreción de GH). La actuación de estos dos péptidos está, a su vez, modulada por otros neuropéptidos y neurotransmisores cerebrales y por determinadas sustancias periféricas, como hormonas (esteroides sexuales, hormonas tiroideas y adrenales) y factores de crecimiento. De la delicada interrelación de GHRH y SRIH resulta un patrón de secreción pulsátil ³.

La mayor parte de la secreción de GH se produce, característicamente, durante la noche pero pulsos de considerable magnitud pueden aparecer, en cualquier momento y de manera impredecible, a lo largo del día.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Este patrón básico de secreción está modulado por una multitud de influencias: ciclo vigilia-sueño, actividad, estrés, aporte de nutrientes, estado de nutrición, composición corporal, edad, sexo, etc.

El estado de nutrición es uno de los factores más importantes a la hora de determinar el patrón de secreción de la GH. En los estados de malnutrición y ayuno se observa un incremento de los niveles medios de GH. La obesidad, por el contrario, determina una disminución marcada de estos niveles, que se manifiesta, incluso, en la escasa o nula respuesta a estímulos farmacológicos GHRH.

La concentración normal de hormona de crecimiento en el plasma adulto oscila entre 1,6 y 3 ng/ml, mientras que en los niños o adolescentes se aproxima a 6 ng/ml. Estos valores suelen aumentar hasta 50 ng/ml cuando se agotan las reservas de proteínas o de hidratos de carbono durante la inanición prolongada.

Durante los procesos agudos, la hipoglucemia estimula la secreción de hormona de crecimiento en mayor medida que el descenso agudo del aporte de proteínas. Por el contrario, en las enfermedades crónicas, parece que la secreción de hormona de crecimiento guarda una mayor correlación con el grado de agotamiento celular de proteínas que, con la magnitud de la insuficiencia de glucosa ⁴.

Una vez que la GH es liberada a la sangre, se une a proteínas transportadoras (GHBP) y actúa mediante su unión a receptores específicos de la membrana celular.

La acción biológica más importante de la GH es la de estimular el crecimiento longitudinal del hueso; ésta, como muchas de sus otras acciones, la realiza a través de la síntesis de unas proteínas de estructura muy semejante a la de la proinsulina, denominadas IGFs (insulin-like growth factors, factores de crecimiento semejantes a la insulina) o también somatomedinas, de las cuales la más importante es la IGF-I o somatomedina C.

Aunque el hígado es la mayor fuente de producción de somatomedinas, estos péptidos son sintetizados en multitud de tejidos, incluida la placa de crecimiento, desde los que pueden ser liberados al torrente circulatorio o desempeñar a nivel local funciones autocrinas o paracrinas. Los IGFs también circulan en la sangre unidos a proteínas transportadoras específicas (IGFBPs) ³.

Tratamiento rGH

El uso de hormona de crecimiento recombinante (rGH) para incrementar la velocidad de crecimiento y la talla final en pacientes con síndrome de Turner, es una indicación aceptada y avalada por diferentes estudios multicéntricos. Se ha objetivado que se obtienen ganancias de 7-10 cm respecto la talla final.

Se considera que el tratamiento con rGH debe iniciarse cuando la talla se sitúe por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) con respecto a la población general y/ o la velocidad de crecimiento sea inferior al percentil 10 para su edad ósea. Se recomienda que no debe demorarse más allá de los 4 años de edad ni instaurarse antes de los 2 años de vida.

La dosis inicial recomendada se considera 0,045 mg/kg/día y puede ajustarse hasta un máximo de 0,067 mg/kg/día, en aquellos casos de inicio tardío del tratamiento, talla muy baja o respuesta inadecuada durante el primer año de tratamiento.

Los valores de IGF-1 han de permanecer en el rango de normalidad ($<+2DE$). El tratamiento con rGH ha de retirarse cuando la edad ósea sea superior a los 14 años y la velocidad de crecimiento sea inferior a 2 cm durante el último año.

El estudio internacional KIGS estableció unas variables predictivas de talla adulta, siendo por orden de importancia: Talla al inicio del tratamiento con rGH, respuesta en el primer año, talla genética, edad al inicio del tratamiento y dosis media semanal de rGH. La ganancia en cm además, está influida por la edad de inicio de la pubertad y el peso al nacimiento^{1,13}.

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con rGH, presenta otros efectos tales como: reducción de la masa grasa, mejoría de la tensión arterial y función cardíaca, mejoría de dismorfia (a excepción del tamaño de los pies); mejora del perfil lipoproteico con incremento de los valores de HDL.

Sin embargo se ha objetivado una disminución de la sensibilidad a la insulina que persiste tras 6-12 meses del cese del tratamiento y no remite a valores previos, si bien es cierto que los valores de HbA1c no alcanzan rangos patológicos. Es importante vigilar la aparición de edemas, escoliosis o epifisiolisis femoral.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

La oxandrolona también se ha utilizado para tratar la talla baja asociada con el síndrome de Turner, tanto de manera exclusiva como asociada al tratamiento con rGH. Es una buena opción en aquellos pacientes con diagnóstico tardío, compromiso de talla importante y edades comprendidas entre los 9-12 años. Tras su administración es importante, el control de la edad ósea, signos de virilización, valores de enzimas hepáticas e intolerancia hidrocarbonada. Es importante administrar dosis bajas debido al riesgo de virilización.²

Inducción de la pubertad

La edad de inducción de la pubertad es un aspecto controvertido ya que supone un avance en la edad ósea restando potencial de crecimiento pero a su vez es necesaria para la adquisición de fenotipo femenino, reforzar la autoestima, desarrollar una adecuada función cognitivo-motora y lograr una densidad de masa ósea adecuada en estas pacientes.

Se considera que la inducción de la pubertad no debe realizarse más tarde de los 15 años de edad debido al impacto psicoemocional del infantilismo sexual.

No obstante, es importante tener en cuenta que el tratamiento con estrógenos no compromete la talla final si el tratamiento con rGH se inició a una edad temprana, con 3-4 años de tratamiento previo, es por ello que la mayoría de los autores coinciden en realizar una inducción a partir de los 13 años de edad y/o 12 años de edad ósea.

La vía oral constituye la forma de administración más frecuente, iniciando el tratamiento con dosis bajas de estrógenos (0,3-0,5mg/día), aumentando paulatinamente la dosis según la evolución de la talla, hasta alcanzar un máximo de 2 mg de valerato de estradiol, hasta alcanzar un estadio Tanner III-IV.

Entonces se añadirá acetato de medroxiprogesterona (5-10mg/día) del día 10 al 21 del ciclo, para establecer ciclos menstruales imitando la cadencia de la pubertad fisiológica.

Se monitorizará el estadio de Tanner, edad ósea y crecimiento uterino durante el tratamiento inductivo.

Cuando quedan pocos centímetros de crecimiento residual (16-18 años) se recomienda transición a tratamiento percutáneo, en forma de parches con estrógenos y progestágenos.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Se ha evidenciado que la terapia hormonal sustitutiva mejora el perfil glucémico y cardiovascular al incidir en el estado proinflamatorio vascular presente en el fallo ovárico prematuro. Además mejora la función cognitiva y se postula que puede actuar como preventivo en el cáncer de colon. Como reacciones adversas puede aparecer hepatopatía, retención hidrosalina, ganancia ponderal, colelitiasis, pancreatitis, hipercoagulabilidad etc. ^{1,2}.

Otros aspectos del tratamiento

En aquellas pacientes con función ovárica residual se valora la posibilidad de criopreservación de ovocitos antes de su regresión. En aquellas con fallo ovárico se utiliza tratamiento hasta obtener un grosor endometrial óptimo (7mm) para transferir un embrión. En estas pacientes es importante la monitorización de tensión arterial y control de Diabetes Mellitus así como realización de ecocardiografías seriadas debido al elevado número de complicaciones cardiovasculares durante la gestación.

Por lo general en estas pacientes no se recomienda el embarazo, dado la incidencia de malformaciones fetales y el riesgo elevado de mortalidad materna.

Es fundamental realizar un adecuado apoyo psicosocial, por lo que se recomienda una exhaustiva evaluación de la educación psicológica en el momento del diagnóstico de síndrome de Turner, cuando aparecen alteraciones comportamentales o cognitivas o inmediatamente antes de entrar en el colegio ^{1,2}.

OBJETIVOS

Objetivo principal.

1. Evaluación de parámetros clínicos y analíticos que actúen como predictivos de respuesta al tratamiento con rGH a largo plazo en pacientes con síndrome de Turner tratadas con rGH en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Infantil Miguel Servet.

Objetivos secundarios.

1. Determinación de las características auxológicas de las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner tratadas con rGH y seguidas hasta la talla adulta en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Infantil Miguel Servet.
2. Determinación de las características analíticas de las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Turner tratadas con rGH y seguidas hasta la talla adulta en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Infantil Miguel Servet.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.PACIENTES

Se ha realizado un estudio retrospectivo de 34 pacientes diagnosticadas de síndrome de Turner que recibieron tratamiento con hormona de crecimiento y fueron controladas en la Unidad de Endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Miguel Servet hasta alcanzar la talla adulta.

Para la selección de casos, se realizó una búsqueda en la base de datos de la Unidad de Endocrinología pediátrica con los criterios síndrome de Turner y rGH y se revisaron historias clínicas de las pacientes diagnosticadas obteniendo la revisión de datos auxológicos, analíticos, cariotípicos y farmacológicos a lo largo de su seguimiento en dichas consultas.

Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticadas de síndrome de Turner con cariotipo confirmativo que recibieron o reciben tratamiento con rGH.
- Existencia de datos de crecimiento en el periodo 12 +/- 6 meses previo al tratamiento con rGH.
- Pacientes afectas de síndrome de Turner con talla adulta no tratadas.

Criterios de exclusión

- Pacientes no afectas de síndrome de Turner.
- Presencia de comorbilidad severa que condicione el tratamiento.

De la muestra formada por 34 pacientes se analizaron 31 pacientes, no consiguiéndose datos de las 3 restantes.

De las 31 pacientes analizadas, 22 de ellas se estudiaron completamente y en 9 casos se obtuvieron datos relevantes a cariotipo y talla adulta. Respecto al tratamiento, 23 de ellas (74,1%) fueron tratadas con rGH y 8 no fueron tratadas (25,8%).

2.MÉTODOS

Parámetros analizados.

Los parámetros a analizar en cada uno de los pacientes, recogidos a través del registro de datos de las historias clínicas, son los siguientes:

2.1. Datos de filiación, comorbilidad y antecedentes perinatales:

- Fecha de nacimiento (expresada en fecha decimal).
- Edad gestacional (expresada en semanas de edad gestacional o SEG).
- Modalidad de parto (Eutócico vaginal, instrumental o cesárea)
- Presencia de gestación múltiple
- Peso de recién nacido (PRN) en valor absoluto (gramos y en SDS).
- Longitud de recién nacido (LRN) en valor absoluto (cm y en SDS).
- Perímetro cefálico de recién nacido (PC) en valor absoluto (cm y en SDS).
- Índice de masa corporal de recién nacido (IMC) en valor absoluto (Kg/m y en SDS).
- Test de Apgar recién nacido.
- Patología perinatal asociada
- Nacionalidad de las pacientes estudiadas (Caucásicas, latinoamericanas etc.)

2.2. Parámetros familiares (potencial genético):

- Talla paterna y materna (en cm y SDS).
- Talla genética o diana (en cm y SDS):
$$\frac{\text{Talla paterna} + \text{Talla materna} - 13}{2}$$

2.3. Parámetros genéticos y antropométricos:

- **Estudio genético y cariotipo:** Determinar fórmula cromosómica de las pacientes afectas de síndrome de Turner.
- **Hábito** (No anomalías, hábito turneriano etc.)
- **Talla (cm y SDS):** Medida con tallímetro del modelo Holtain, del sistema Harpendem, en decúbito supino hasta la edad de 2 años y en bipedestación posteriormente. Para incrementar la fiabilidad, tanto la medición de la longitud como de la talla, se ha utilizado la media de dos o más mediciones consecutivas, recolocando a la paciente después de cada una de ellas ⁷.

También se ha valorado en las pacientes la talla adulta, definiéndose esta como la que alcanzan los pacientes cuando presentan una velocidad de crecimiento inferior a 1 cm/año y/o con edad ósea superior a 14 años que corresponde con el cierre de la placa de crecimiento epifisaria (98% de la talla adulta) ⁶.

- **Peso (Kg y SDS):** Se ha obtenido con las niñas desnudas utilizando básculas modelo SECA. La niña debe estar de pie sin tocar nada y sin moverse. En las recién nacidas y lactantes se usa una báscula que precisa fracciones de 10 gramos y el peso para niñas mayores de 10 kg de 100 gramos.
- **Índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet (Kg/m²):** se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre la talla al cuadrado en metros. Permite valorar el peso en relación a la talla. Dado que el IMC cambia con la edad, desde la infancia a la adolescencia, para definir los términos de sobrepeso y obesidad, se deben utilizar límites relacionados con la edad. Se aceptan los percentiles 85 y 95, para edad y género, como puntos de corte del IMC que definen el sobrepeso y la obesidad, respectivamente.
- **Velocidad de crecimiento (VC), (cm/año y SDS):** se aplica a la edad intermedia entre las edades en que se realizó la observación. El tiempo transcurrido entre las dos mediciones debe ser calculado con exactitud (intervalo decimal) extrapolando el crecimiento obtenido a un año. El intervalo ideal de observación es de un año, y en ningún caso inferior a seis meses, ya que el ritmo de crecimiento puede experimentar grandes fluctuaciones en cortos periodos de tiempo.
- **Edad ósea (EO):** se calculó mediante el método de Greulich y Pyle que consiste en comparar la radiografía de mano no dominante de la niña examinada con otras recogidas en un atlas estándar obtenido de niñas normales norteamericanas.
- **Predicción de talla adulta o pronóstico de crecimiento (PC), (en cm y SDS):** se calculó con el método de Bayley y Pinneau. Se basa en la alta correlación que existe entre el porcentaje de la talla adulta alcanzada y la edad ósea determinada por el método de Greulich y Pyle. Proporciona para cada edad ósea el porcentaje de crecimiento que se ha efectuado hasta el momento, estableciendo tres categorías según la edad ósea se encuentre retrasada, normal o adelantada respecto a la cronológica.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

- **Estadio puberal:** se valoró siguiendo la escala de Tanner de 5 estadios. Se determinó el estadio puberal de las pacientes al inicio del tratamiento (del I al V) y durante el desarrollo del mismo.

Para la clasificación de las pacientes, se tuvo en cuenta el desarrollo mamario o telarquia máxima en las mujeres. Se distinguen cinco estadios del desarrollo⁸:

- Estadio I: estadio infantil. En la mujer no existe ningún grado de desarrollo mamario
- Estadio II: En la mujer, se inicia la telarquia, existiendo el botón mamario, palpándose un pequeño nódulo, con discreto aumento de diámetro de la areola. Comienza a aparecer vello pubiano. Este estadio representa el inicio de la pubertad, la puesta en marcha del eje hipofisario- gonadal.
- Estadio III: En la mujer, la mama y el pezón crecen, mostrando un contorno redondeado en el perfil lateral. El vello pubiano se extiende sobre la sínfisis pubiana y es más rizado, más oscuro y fuerte.
- Estadio IV: En la mujer, la areola y el pezón crecen formando una pequeña elevación que sobresale del resto de la glándula. El vello pubiano es similar al del adulto, ocupando menor superficie.
- Estadio V: En la mujer, presencia de la mama adulta con vello pubiano adulto.

Las variables citadas anteriormente, cuando fue posible, se expresaron en forma de media y en SDS, en relación a los controles de referencia según edad y sexo que fueron extraídos del Estudio longitudinal de población sana aragonesa del Centro Andrea Prader⁹:

- Talla, longitud, IMC y perímetro cefálico al nacimiento: estándares neonatales del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.
- Peso, talla (niño y padres), talla genética, IMC, perímetro cefálico, velocidad de crecimiento, pronóstico de crecimiento.

2.4. Parámetros analíticos. Estudios hormonales:

- **Determinación basal de niveles de IFG-1 (ng/ml) e IGFBP-3 (mcg/ml)**, y en controles posteriores. El factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) es el principal factor de crecimiento postnatal. Circula en sangre unido a seis proteínas transportadoras (IGFBPs), siendo IGFBP-3 la más abundante en suero. Los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 son

marcadores útiles de distintas enfermedades, especialmente de los trastornos de secreción y acción de la hormona de crecimiento (GH) y de diversas situaciones de malnutrición.

Los niveles séricos de IGF-I e IGFBP-3 muestran un patrón común dependiente de la edad y desarrollo puberal. Las concentraciones de IGF-I descienden rápidamente con el ayuno y las de IGFBP-3 de forma menos rápida y pronunciada ¹⁰.

En el presente estudio, los valores de ambas determinaciones se expresaron en valores absolutos.

- **Determinación de los niveles de TSH y T4 libre:** La medición de la concentración plasmática de la hormona estimulante de tiroides se ha convertido en la piedra angular en la evaluación del estado funcional tiroideo en pediatría. Toda alteración de T4 L Y T3 L da lugar a cambios en la concentración de TSH. A su vez la T4 se corresponde estrechamente con el estado tiroideo.

Es el parámetro idóneo para medir la función tiroidea, ya que es un indicador exacto. En algunos trabajos se encuentran niveles elevados de TSH y bajos de T4L así como positividad de anticuerpos antitiroideos, lo que explicaría la mayor incidencia de tiroiditis autoinmune en estas pacientes ^{1,4}.

- **Determinación de los niveles de LH, FSH y estrógenos:** Las gonadotropinas (LH y FSH) son hormonas hipofisarias reguladas por su factor hipotalámico correspondiente (LHRH). Regulan la función gonadal masculina y femenina, así como la síntesis de las hormonas sexuales.

Debido a la insuficiencia ovárica, se carece del retrocontrol hipotálamo/hipofisario, por lo que los valores de gonadotropinas en estas pacientes pueden estar muy elevados al nacimiento, especialmente los niveles de FSH; a partir de los 2-3 años experimentan una progresiva disminución, y hacia los 6-8 años se observan los niveles mínimos con una elevación posterior ⁴.

Las variables antropométricas y analíticas se determinaron en los controles realizados durante el periodo de observación, que fueron:

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

- Al año previo al inicio del tratamiento (12 +/- 6 meses).
- Al inicio del tratamiento.
- A los 4 meses de inicio de tratamiento.
- Al primer año de inicio de tratamiento.
- Anualmente, en todos los años sucesivos de tratamiento.
- Al inicio de pubertad (ya sea previa o durante el tratamiento)
- En la fecha de suspensión de tratamiento.
- En la fecha de último control: "fecha de talla adulta"

2.5. Parámetros de tratamiento:

rGH

- Uso de rGH según las pautas internacionalmente admitidas.
- Dosis de rGH, expresada en mg/kg/día:
 - Dosis al inicio del tratamiento.
 - Dosis durante los controles sucesivos durante todo el tiempo de tratamiento.
- Años de tratamiento
- Efectos adversos

Estrógenos

- Uso de estrógenos según las pautas internacionales admitidas
- Dosis estrógenos, expresada en mg/kg/día
 - Dosis al inicio del tratamiento
 - Dosis durante los controles sucesivos hasta finalización del tratamiento
- Edad inicio tratamiento con estrógenos

Progestágenos

- Uso de progestágenos según las pautas internacionales admitidas
- Dosis progestágenos, expresada en mg/kg/día
 - Dosis al inicio del tratamiento
 - Dosis durante los controles
- Tiempo desde inicio de estrógenos

2.6 Parámetros clínicos

- Presencia de comorbilidad asociada (Obesidad, tiroiditis autoinmune etc.)
- Presencia y tipo de patología cardíaca asociada (Válvula bicúspide etc.)

2.7. Parámetros de evaluación de respuesta a corto plazo (12 meses).

Para la valoración de la respuesta al tratamiento con rGH a corto plazo (12 meses), el parámetro clave fue la velocidad de crecimiento, en cm/año o en SDS.

De esta forma, se define la buena respuesta al tratamiento si se cumplen alguno de los siguientes criterios ^{11,12,14}:

- Aumento aproximado de 3 cm/año en la velocidad de crecimiento a los 12 meses de tratamiento, respecto a la inicial.
- Aumento aproximado 3 SDS en la velocidad de crecimiento a los 12 meses de tratamiento, respecto a la inicial.

2.7. Parámetros de evaluación de respuesta a largo plazo: respuesta final.

Dado que las pacientes fueron seguidas en consulta durante todo el periodo de tratamiento con rGH y hasta alcanzar la talla adulta, se propone evaluar la respuesta final.

Como posibles variables de respuesta a analizar se propusieron las siguientes:

1. Ganancia de talla SDS respecto a la talla inicial SDS: Delta HtSDS (TAdultaSDS-TiniciorGH)¹³.
2. Ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial SDS (TAdultoSDS-PC0enSDS).
3. Ganancia de talla SDS respecto a la talla de inicio de tratamiento con estrógenos como variable dependiente de respuesta (TAdultaSDS-Tinicioestrógenos)
4. Ganancia de talla SDS respecto a la diferencia de talla entre el inicio de tratamiento con rGH y talla al inicio de terapia estrogénica (T inicio estrógenosSDS- TiniciorGHSDS).
5. Ganancia de talla SDS respecto al intervalo de tiempo de tratamiento con rGH antes de iniciar tratamiento con estrógenos.

Análisis estadístico y base de datos.

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizó el programa SPSS 18.0 para Windows.

- Los resultados descriptivos se expresaron en forma de media aritmética y mediana, con desviaciones estándar y rangos.
- Para el estudio analítico se aplicaron los siguientes test:
 - Test de Wilcoxon para variables apareadas para comparar variables cuantitativas pre y post tratamiento en variables que no cumplían el criterio de distribución normal.
 - Test de correlación de Spearman para el análisis de correlación lineal entre variables cuantitativas que no se distribuyen normalmente.
 - Test de regresión lineal en los casos de dos variables cuantitativas en las que se halló correlación lineal, y también para el análisis de relación entre una variable dependiente cuantitativa y una variable independiente cualitativa. Los parámetros de respuesta actuaron como variables dependientes y los factores predictores a estudio como variables independientes.
 - Test de U-Mann Whitney para comparar variables cualitativas dicotómicas con variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.
 - Test de Kuskal – Wallis para comparar variables cualitativas nominales con variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

Se ha considerado significación estadística cuando se obtuvo $p < 0,05$.

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

1.1 Antecedentes familiares (Tabla 2).

La talla genética media de las pacientes fue de 158,71 cm, con un rango entre 150,8 y 170,1 cm. La talla genética media en SDS se situó en -0,87 SDS. La talla media paterna fue de 163,32 cm, y la talla materna fue de 151,02 cm, siendo la talla en SDS respectivamente -0,72 SDS y -0,78 SDS.

Tabla 2. Descriptivo de antecedentes familiares					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Talla padre cm	20	1,71	187,20	163,32	38,74
Talla padre SDS	20	-2,35	1,81	-0,72	1,24
Talla madre cm	20	1,54	167,80	151,02	35,64
Talla madres SDS	20	-2,45	,59	-0,78	0,89
Talla genética cm	20	150,80	170,10	158,71	5,15
Talla genética SDS	20	-2,23	1,01	-0,87	0,88

1.2 Antecedentes perinatales (Tablas 3 y 4)

La etnia de la gran mayoría de las pacientes estudiadas era caucásica (90.9%) si bien es cierto que se identificaron 2 pacientes de raza latinoamericana (9,1%). Respecto a las características relativas al nacimiento, la edad media gestacional fue de 38.25 semanas, con un intervalo comprendido entre 35 y 39,20 semanas de edad gestacional, la modalidad de parto en la gran mayoría de los casos fue eutócico (75%) y con menor frecuencia cesárea (25%). El peso medio al nacimiento fue de 2907g (-0,47SDS), la longitud media fue 47,54cm (-0,68 SDS) y el perímetro craneal 33,10 cm (-0,72SDS).

Tabla 3. Descriptivo de antropometría al nacimiento

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Peso RN gramos	19	1810	4250	2907,89	532,36
Peso RN SDS	19	-3,70	2,86	-0,47	1,44
Longitud RN cm	14	44,00	50,00	47,54	1,94
Longitud RN SDS	14	-3,27	1,08	-0,68	1,33
Peri. Craneal cm	4	32,00	34,00	33,10	0,84
Peri. Craneal SDS	4	-1,35	-,23	-0,73	0,48

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

El test de Apgar en el primer minuto fue mayor de 8 puntos en el 100 % de los casos disponibles.

El test de Apgar a los 5 minutos fue en todos los casos disponibles de 10 puntos (100%).

Respecto a la patología perinatal se objetivó que el 50% de los casos no presentaban patología, el hallazgo más frecuente fue el ser pequeño para la edad gestacional (PEG) junto con la presencia de distrés respiratorio (9,1%) seguido de la comunicación interventricular (4,5%).

Tabla 4. Descriptivo de patología perinatal asociada.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valid	3	13,6	13,6	13,6
No	11	50,0	50,0	63,6
PEG	2	9,1	9,1	72,7
Distress Respiratorio	2	9,1	9,1	81,8
CIV	1	4,5	4,5	86,4
otras	3	13,6	13,6	100,0

1.3 Características fenotípicas y cariotipo (Tabla 5 y gráfico 1).

El hábito turneriano (Talla baja, pterigium colli, cubitus valgus, mamilas separadas etc.) constituye el fenotipo más frecuente (50%), no encontrándose rasgos fenotípicos en 6 pacientes (27,3%).

Tabla 5. Descriptivo de características fenotípicas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valid	2	9,1	9,1	9,1
Sin hallazgos	6	27,3	27,3	36,4
proporcional	1	4,5	4,5	40,9
Dismorfia	2	9,1	9,1	50,0
Hábito Turneriano	11	50,0	50,0	100,0

Respecto al cariotipo la fórmula cromosómica más frecuente en estas pacientes era 45XO (42,9%) seguida por la presencia de isocromoma 46 Xi (Xq) (17,9%) y mosaicismos 46 Xi (Xq)/45XO (14,3%). Otras fórmulas cromosómicas menos frecuentes lo constituyen mosaicismos tales como 46XX(r)/45XO, 47XXX/45XO/46XX (7,1%respectivamente), 45XO/46X+der(X) y 45XO/47XXX, 46Xi/45XO/46XX (3,6%)

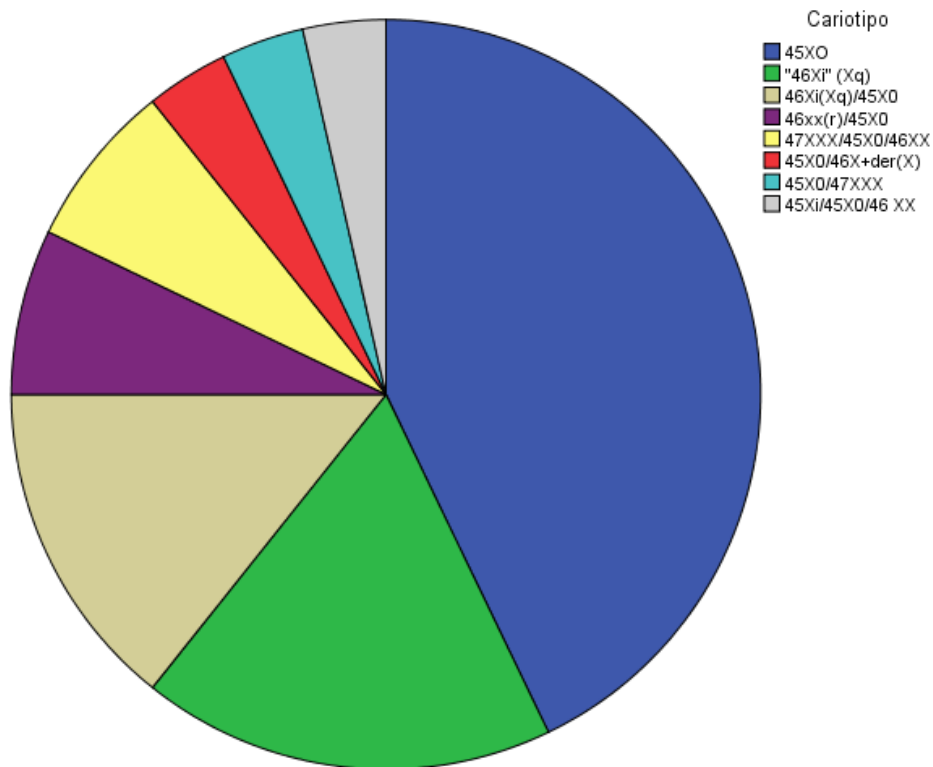


Gráfico1.Descriptivo de cariotipo síndrome de Turner.

1.4 Estadio puberal previo al tratamiento

En cuanto al estadio puberal valorado según el desarrollo mamario (telarquia) prácticamente la totalidad de las pacientes presentaba un estadio Tanner 1(86,7%). A destacar un caso con un estadio de Tanner 2 (6,7%) y Tanner 3 (6,7%) respectivamente.

1.5 Dosis rGH.

La dosis media de rGH utilizada durante el tratamiento fue 0,048 mg/Kg/día, con un rango entre 0,03 y 0,07 mg/Kg/día.

1.6 Tiempo de tratamiento con rGH. (Tabla 6)

El tiempo medio de tratamiento con rGH de la muestra estudiada fue de 7,36 años,

Tabla 6.Descriptivo de años de tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Años Tratamiento	11	0,50	14,04	7,36	3,88

2. Evolución longitudinal de los parámetros antropométricos.

2.1. Parámetros auxológicos al inicio del tratamiento con rGH (punto cero) (Tabla 7).

Tabla 7.Descriptivo de parámetros auxológicos al inicio del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad GH	16	1,82	16,45	7,90	4,13
Dosis (mg/Kg/d)	16	0,03	0,07	0,048	0,01
Peso inicio tratamiento	16	9,39	50,20	23,02	11,47
Peso inicio tratamiento SDS	16	-2,53	0,01	-1,34	0,72
Talla inicio tratamiento	16	78,20	144,80	110,06	19,15
Talla inicio tratamiento SDS	16	-5,35	0,86	-2,74	1,31
IMC inicio tratamiento	16	13,90	23,94	17,70	3,38
IMC inicio tratamiento SDS	16	-1,96	1,42	-0,08	1,06
VC pre- tratamiento cm	15	0,90	18,00	4,99	4,22
VC pre-tratamiento SDS	15	-6,44	5,06	-1,64	2,58
EO Inicio tratamiento	10	1,50	13,25	6,90	3,99
PC pre-tratamiento	6	136,42	153,60	144,99	7,89
PC inicio tratamiento SDS	6	-4,2	-1,6	-2,92	1,21

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

La edad media de inicio de tratamiento de la muestra disponible fue de 7,90 años (rango de 1,82-16,45), con una talla media de -2,74 SDS que corresponde a un valor inferior a 2 SDS respecto a la población de referencia, una velocidad de crecimiento media de - 1,64 SDS y media de pronóstico de crecimiento también inferior a -2 SDS (-2,92 SDS).

El peso medio fue de -1,34 SDS con un índice de masa corporal medio de -0,08 SDS. La edad ósea media al inicio del tratamiento fue de 6,9 años.

2.2 Evolución parámetros auxológicos a los 4 y 12 meses de tratamiento con rGH.

4 meses (Tabla8)

La talla media de la muestra disponible fue de -2,58 SDS y la velocidad de crecimiento media aumentó hasta 6,52cm/año (1,26 SDS). El índice de masa corporal se redujo hasta -0,05 SDS.

Tabla 8.Descriptivo de parámetros auxológicos a los 4 meses.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad 4 meses	16	2,37	16,78	8,26	4,11
Peso 4 meses	16	10,50	48,90	23,89	11,24
Peso 4 meses SDS	16	-1,99	0,00	-1,26	0,63
Talla 4 meses	16	80,70	146,90	113,28	18,66
Talla 4 meses SDS	16	-5,01	-0,85	-2,58	1,05
IMC 4 meses SDS	16	-2,04	1,54	-0,05	1,04
VC 4 meses	16	2,80	12,40	6,52	2,65
VC 4 meses SDS	16	-2,46	14,75	1,26	4,20

12 meses (Tabla9)

La talla media fue de -2,09 SDS y la velocidad de crecimiento incrementó notablemente hasta una media de 8,21 cm/año (2,50 SDS). El índice de masa corporal (IMC) fue de -0.30 SDS.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Tabla 9.Descriptivo de parámetros auxológicos a los 12 meses del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad Corregida 1 año	15	2,84	17,63	8,58	4,05
Peso 1 año	15	11,60	51,70	25,65	12,17
Peso 1 año SDS	15	-1,82	0,64	-1,02	0,73
Talla 1 año	15	87,00	149,90	117,66	18,51
Talla 1 año SDS	15	-3,37	-0,56	-2,09	0,80
IMC 1 año SDS	15	-1,82	1,13	-0,30	0,87
VC 1 año	15	4,20	12,02	8,21	2,22
VC 1 año SDS	15	-0,92	8,94	2,50	2,55
EO 1 año	14	2,50	105,00	14,84	26,15
PC 1 año	10	142,04	158,60	149,37	5,92
PC 1 año SDS	10	-3,37	-0,83	-2,24	0,91
Dosis rGH 1 año	14	0,030	0,047	0,04	0,01

2.3. Parámetros auxológicos en la pubertad (Tabla 10).

Tabla 10.Descriptivo de parámetros auxológicos en la pubertad.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EC inicio pubertad	14	9,22	17,42	13,19	2,84
Peso inicio pubertad	14	23,40	78,60	44,16	15,99
Peso inicio pubertad SDS	12	-1,87	1,97	-0,18	1,06
Talla inicio pubertad	14	122,50	159,40	140,73	13,31
Talla inicio pubertad SDS	12	-5,01	0,30	-1,59	1,38
IMC inicio pubertad SDS	12	-1,30	3,97	0,73	1,29
EO inicio pubertad	12	10,50	13,50	12,15	0,94
PC inicio pubertad	12	136,42	164,80	153,39	9,12
PC inicio pubertad SDS	11	-4,23	0,13	-1,51	1,41

El inicio de la pubertad tuvo lugar, de media, a los 13,19 años, con un rango entre los 9,22 y los 17,42 años. La talla media fue de 140,73cm (-1,59 SDS), con un peso e IMC medios de -0,18 SDS y 0,73 SDS respectivamente. El pronóstico de crecimiento fue de 153,39 cm (-1,51 SDS).

2.4. Parámetros auxológicos en la determinación de adulto (Tabla 11).

En lo referente a las características de los pacientes al alcanzar la talla adulta, la edad media fue de 20,01 años, con una talla adulta media de 152,53cm (-2,04 SDS). El peso e IMC de adulto fueron respectivamente 0,08 y 1,4 SDS.

Tabla 11.Descriptivo de parámetros auxológicos en la edad adulta.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad adulta	13	15,58	28,32	20,01	3,62
Peso adulta	13	43,20	81,10	57,60	11,33
Peso adulta SDS	13	-1,59	2,28	0,08	1,13
Talla adulta	17	141,00	163,80	152,53	6,32
Talla adulta SDS	17	-3,72	-0,05	-2,04	1,08
IMC adulta	13	19,25	35,57	25,82	4,94
IMC adulta SDS	13	-0,74	4,31	1,40	1,56

2.6. Evolución de los parámetros analíticos a lo largo del tratamiento

Inicio tratamiento (Basal)(Tabla12).

Tabla 12.Descriptivo de parámetros analíticos al inicio del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad inicio	16	1,82	16,45	7,90	4,13
IGF1 inicio tratamiento	8	0,00	298,00	143,12	101,03
IGFBP3 inicio tratamiento	8	0,91	4,60	3,25	1,37
T4L inicio tratamiento	8	0,73	1,35	1,09	0,21
TSH inicio tratamiento	8	0,04	5,80	3,35	2,16
E2 inicio tratamiento	8	2,00	28,70	16,34	10,41
LH inicio tratamiento	9	0,17	29,30	6,33	9,52
FSH inicio tratamiento	9	2,05	159,00	41,73	48,69

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

4 meses de tratamiento con rGH (Tabla 13)

Tabla 13.Descriptivo de parámetros analíticos a los 4 meses del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad 4 meses rGH	16	2,37	16,78	8,26	4,11
IGF1 4 meses	4	118,00	756,00	397,25	270,32
IGFBP3 4 meses	4	2,76	6,70	5,29	2,19
T4L 4 meses	11	,58	1,56	0,99	0,36
TSH 4 meses	11	1,00	44,22	7,18	12,40

12 meses de tratamiento con rGH (Tabla 14)

Tabla 14.Descriptivo de parámetros analíticos a los 12 meses del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad 1 año rGH	15	2,84	17,63	8,58	4,05
IGF1 1 año tratamiento	6	216,00	511,00	384,83	111,47
IGFBP3 1 año tratamiento	6	3,87	7,50	5,92	1,47
TSH 1 año tratamiento	14	1,31	7,87	3,39	1,88
T4L 1 año tratamiento	14	0,53	1,85	1,13	0,37

Fin de tratamiento (Tabla 15).

Tabla 15.Descriptivo de parámetros analíticos al final del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad adulta	13	15,58	28,32	20,01	3,62
IGF1 fin tratamiento	4	459,00	954,00	729,00	242,69
IGBP3 fin tratamiento	3	4,70	7,20	5,77	1,29
Anticuerpos antitiroglobulina	5	,90	11,80	6,70	4,56
Anticuerpos antiperoxidasa	5	,60	6,00	1,98	2,29

2.6. Evolución longitudinal de los principales parámetros antropométricos.

Gráfico 2. Evolución longitudinal de la talla (SDS).

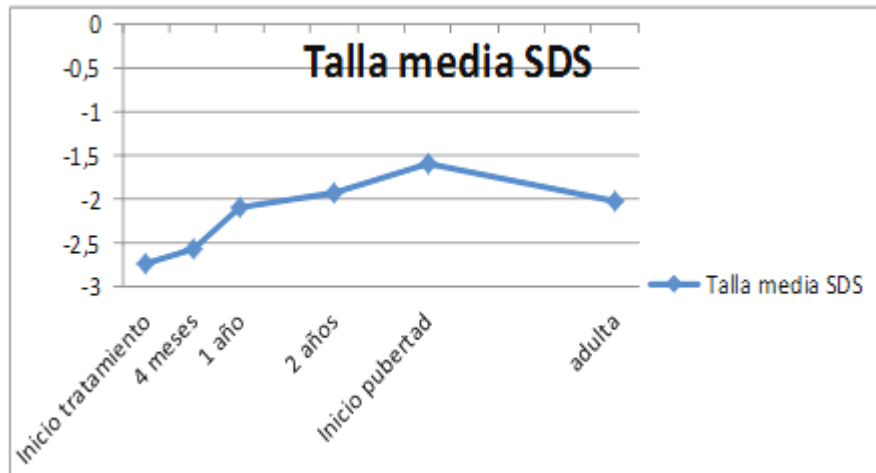


Gráfico 3. Evolución longitudinal de la velocidad de crecimiento (SDS).

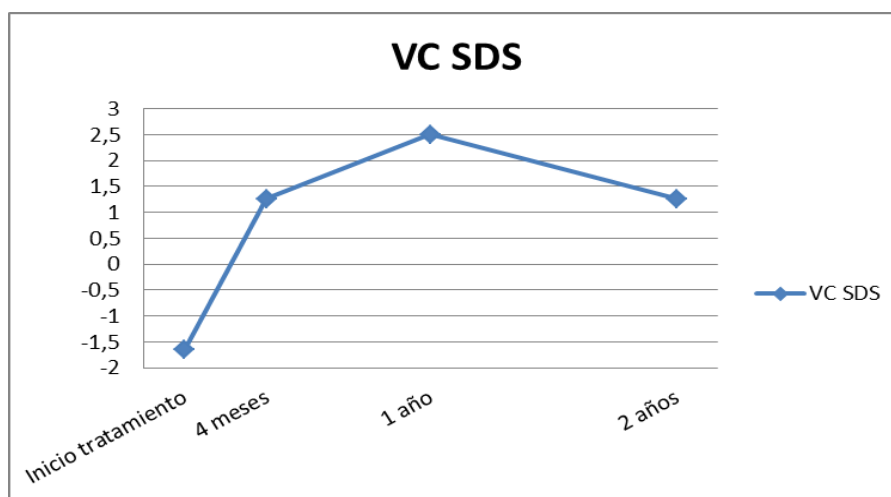
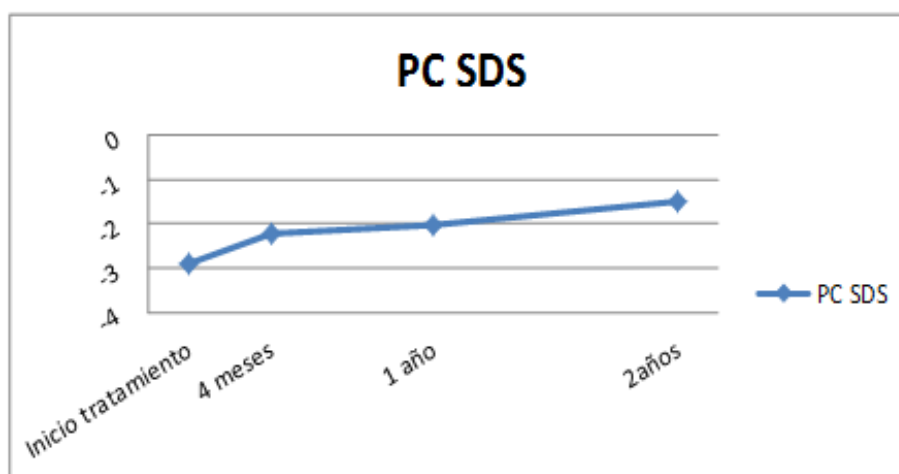


Gráfico 4. Evolución longitudinal del pronóstico de crecimiento (SDS).



Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Gráfico 5. Evolución longitudinal IGF-1 medio (ng/ml).

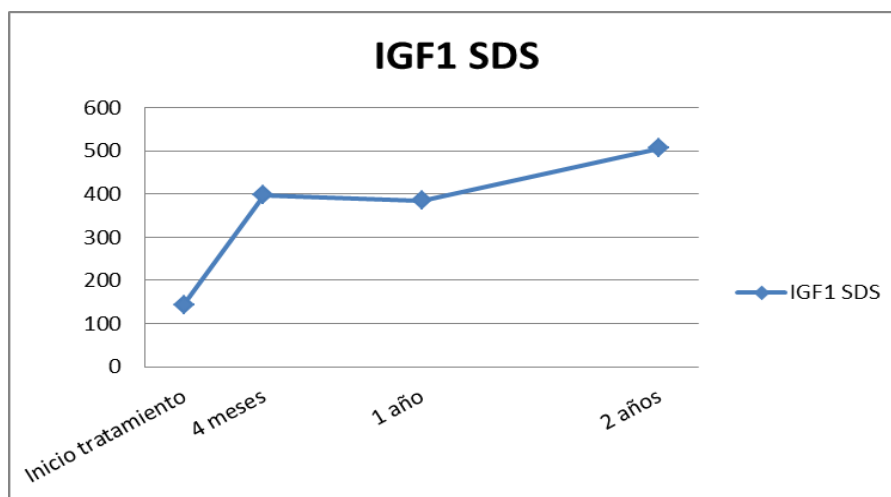
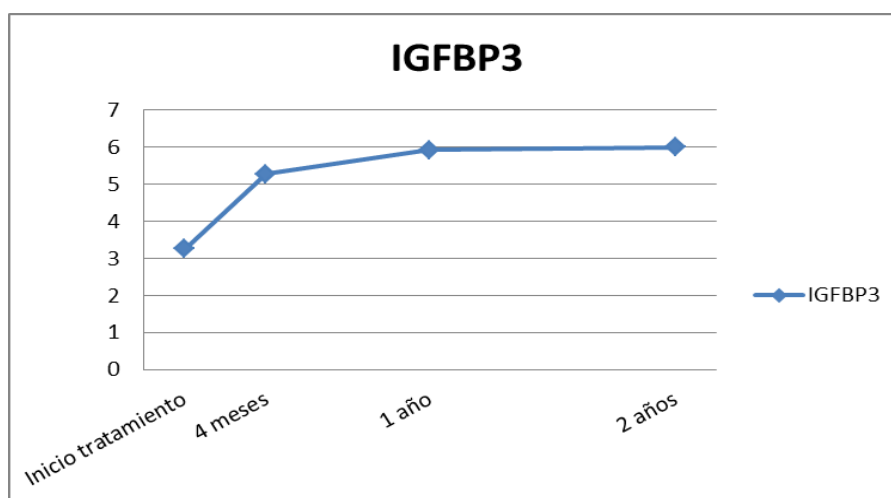


Gráfico 6. Evolución longitudinal IGFBP-3 medio (mcg/ml)



3. Valoración de la respuesta al tratamiento con rGH a corto plazo (Tabla 16).

Para la valoración de la respuesta al tratamiento con rGH a corto plazo (12 meses), el parámetro clave fue la velocidad de crecimiento. Se utilizaron los 2 criterios de buena respuesta descritos anteriormente (Aumento de VC de 3 cm/año y aumento de VC de 3 SDS a los 12 meses de tratamiento).

Tabla 16. Descriptivo de respuesta a corto plazo al tratamiento GH.

BUENA RESPUESTA A CORTO PLAZO AL TRATAMIENTO CON rGH		Frecuencia	Porcentaje (%)
1). Aumento de 3 cm/año de VC a los 12m de tratamiento	Si	10	66,6
	No	5	33,3
2). Aumento de 3 SDS de VC a los 12m de tratamiento	Si	6	40
	No	9	60

4. Valoración de la respuesta al tratamiento con rGH a largo plazo (Tabla 17).

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento con rGH a largo plazo (hasta alcanzar talla adulta), se utilizaron las 5 posibles variables dependientes de respuesta descritas anteriormente (DELTA Ht SDS, ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial, ganancia de talla respecto a la talla de inicio de estrógenos, ganancia de talla SDS respecto a la diferencia de talla entre el inicio de tratamiento con rGH y talla al inicio de terapia estrogénica y ganancia de talla SDS respecto al intervalo de tiempo de tratamiento con rGH antes de iniciar tratamiento con estrógenos)

Se produjo una ganancia a media de talla final con respecto a la talla al inicio del tratamiento de 41,73 cm \pm 18,43cm. Durante el periodo de observación la ganancia de talla en SDS (Delta Ht SDS) fue de 1,008 SDS.

Las pacientes ganaron una media de 7,52cm \pm 5,44 cm respecto a su pronóstico de crecimiento previo al tratamiento.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Tabla 17. Descriptivo de respuesta a largo plazo al tratamiento con rGH.

	Media	Desv.St.	Rango	Mínimo	Máximo
VARIABLE 1 (CM) (TadultaCM-TiniciorGHcm)	41,73	18,43	54,90	17,90	72,80
VARIABLE 1 (SDS): DELTA Ht SDS (TadultaSDS-TiniciorGHSDS)	1,008	1,109	3,63	-1,11	2,52
VARIABLE 2 (CM) (TadultaCM- PC0enCM)	7,52	5,443	12,38	1	13,38
VARIABLE 2 (SDS) (TadultaSDS- PC0SDS)	0,35	1,20	1,79	-0,50	1,20
VARIABLE 3(CM) (TadultaCM-TiniciEstrógenoscm)	8,32	8,33	19,10	-0,10	19
VARIABLE 3(SDS) (TadultaSDS-TiniciEstrógenosSDS)	0,28	1,15	3,21	-1,16	2,05
VARIABLE 4(CM) (Tinici estrógenoscm - Tinici rGHcm)	30,71	23,62	68,10	0,50	68,60
VARIABLE 4(SDS) (Tinici estrógenos SDS - Tinici rGH SDS)	0,54	1,17	4,32	-2,01	2,31

5. Estadística analítica.

5.1 Evaluación de las diferencias en los parámetros pre-tratamiento y 1 año después del inicio del tratamiento (Tabla 18).

Tabla 18. Estudio de cambios en parámetros pre y 1 año después inicio de tratamiento.

	Inicio de tratamiento			1año inicio tratamiento			Diferencia inicio-1año P
	N	\bar{X}	\pm DS	N	\bar{X}	\pm DS	
Talla SDS	15	-2,77	1,31	15	-2,09	0,80	0,011
VC SDS	14	-1,64	2,58	14	2,50	2,55	0,004
PC SDS	6	-2,91	1,21	6	- 2,24	0,90	0,075
IGF1	5	143,12	101,02	5	384,43	111,47	0,043
IGFBP3	4	3,25	1,36	4	5,92	1,47	0,068

Se han encontrado diferencias significativas en algunos de los parámetros comparados, destacan talla ($p=0,011$), velocidad de crecimiento ($p=0,004$) e IGF1 ($p=0,043$).

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

5.2 Evaluación de las diferencias en los parámetros pre tratamiento y talla adulta (Tabla 19).

Se han encontrado diferencias significativas en algunos de los parámetros comparados como la talla ($p=0,028$).

Tabla 19. Estudio de cambios en parámetros al inicio del tratamiento y al alcanzar la talla adulta.

	Inicio de tratamiento			Edad adulta			Diferencia inicio-adulta P
	N	\bar{X}	\pm DS	N	\bar{X}	\pm DS	
Talla SDS	10	-2,77	1,31	10	-2,04	1,08	0,028
IGF1	2	143,12	101,02	2	729	242,69	0,180
IGFBP3	2	3,25	1,36	2	1,29		0,180

5.3. Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento.

Para las variables dependientes se utilizaron las 5 citadas con anterioridad (DELTA Ht SDS, Ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial, ganancia de talla SDS respecto a la talla de inicio de estrógenos, ganancia de talla SDS respecto a la diferencia de talla entre el inicio de tratamiento con rGH y talla al inicio de terapia estrogénica y ganancia de talla SDS respecto al intervalo de tiempo de tratamiento con rGH antes de iniciar tratamiento con estrógenos).

Como posibles factores predictivos (variable independiente) se utilizaron:

- Datos auxológicos al nacimiento y familiares, datos puberales, dosis media de rGH, tiempo medio de tratamiento.
- Parámetros antropométricos y analíticos en el punto inicial, a los 4 meses, al año y a los 2 años de tratamiento: peso, talla, IMC, VC, PC en SDS.

A continuación se exponen las 5 tablas resumen de las correlaciones realizadas con las variables dependientes de respuesta ya citadas.

A) Ganancia de talla SDS respecto a la talla inicial (DELTA Ht SDS).

	P	R ²	R	COEFICIENTE B
SEG	0,628			
PRN SDS	0,144			
LRN SDS	0,403			
Talla genética SDS	0,947			
Edad inicio rGH (años)	0,137			
Peso inicio rGH SDS	0,235			
Talla inicio rGH SDS	0,073	0,306	0,55	-0,59
IMC inicio rGH SDS	0,650			
VC1a-inicio rGH (cm/año)	0,500			
VC 1a-inicio rGH SDS	0,544			
PC inicio rGH SDS	0,600			
IGF-1 previo tratamiento (ng/ml)	0,667			
IGFBP-3 previo tratamiento (mcg/ml)	0,000	1	1	-0,65
Dosis rGH	0,076	0,66	0,82	59,99
Ganancia Talla 4meses SDS				
VC inicio rGH-4meses (cm/año)	0,318			
VC inicio rGH-4meses SDS	0,487			
AumentoIGF-1 4meses (ng/ml)	0,353			
Aumento IGFBP-3 4meses (mcg/ml)	0,288			
Ganancia Talla 1a SDS	0,309			
VC inicio rGH -1 año (cm)	0,907			
VC inicio rGH -1año SDS	0,907			
PC 1 año SDS	0,208			
AumentoIGF1 1año (ng/ml)	0,051	0,778	0,88	-0,04
AumentoIGFBP-3 1año (mcg/ml)	0,051	0,779	0,88	-1,07
Ganancia Talla 2 años SDS	0,235			
VC 2 años (cm)	0,559			
VC 2 años SDS	0,559			
PC 2 años SDS	0,180			
Tiempo tratamiento rGH (años)	0,521			
Edad PUBERTAD (años)	0,069	0,38	0,62	0,08
Talla PUBERTAD SDS	0,383			
PC pubertad SDS	0,379			
Edad adulta	0,015	0,433		-7,89
Tiempo tratamiento rGH (años)	0,521			

Respecto a las correlaciones realizadas tomando la variable dependiente 1 (DELTA Ht SDS), no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa de la respuesta al tratamiento con los datos estudiados.

B) Ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial como variable dependiente de respuesta.

	P	R ²	R	COEFICIENTE B
SEG	0,000	0,633	0,79	-1,25
PRN SDS	0,285			
LRN SDS	0,000	1	1	-0,50
Talla genética SDS	0,188			
Edad inicio rGH (años)	0,285			
Peso inicio rGH SDS	0,873			
Talla inicio rGH SDS	0,188			
IMC inicio rGH SDS	0,624			
VC1a-inicio rGH (cm/año)	0,391			
VC 1a-inicio rGH SDS	0,285			
PC inicio rGH SDS	0,200			
Dosis rGH	0,285			
Ganancia Talla 4meses SDS	0,747			
VC inicio rGH-4meses (cm/año)	0,285			
VC inicio rGH-4meses SDS	0,873			
AumentolGF-1 4meses (ng/ml)	0,182			
Aumento IGFBP-3 4meses (mcg/ml)	0,182			
GananciaTalla 1a SDS	0,391			
VC inicio rGH -1 año (cm)	0,285			
VC inicio rGH -1año SDS	0,285			
PC 1año SDS	0,037	0,202	0,45	-0,73
AumentolGF1 1año (ng/ml)	0,000	0,846	0,92	0,01
AumentolIGFBP-31año (mcg/ml)	0,000	0,809	0,9	0,34
Ganancia Talla 2 años SDS	0,285			
VC 2 años (cm)	0,285			
VC 2 años SDS	0,285			
PC 2 años SDS	0,391			
Tiempo tratamiento rGH (años)	0,200			

Las correlaciones realizadas tomando como variable ganancia de talla SDS respecto al pronóstico de crecimiento inicial, evidencian una relación estadísticamente significativa positiva para datos perinatales como la edad gestacional y longitud de recién nacido, auxológicos como el pronóstico de crecimiento al año de tratamiento y analíticos (IGF1 e UGFBP3 al año de tratamiento). No se han identificado diferencias estadísticamente significativas para el resto de variables analizadas.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

C) Ganancia de talla SDS respecto a la talla de inicio de tratamiento con estrógenos como variable dependiente de respuesta.

	P	R ²	R	COEFICIENTE B
SEG				
PRN SDS	0,329			
LRN SDS	0,800			
Talla genética SDS	0,397			
Edad inicio rGH (años)	0,329			
Peso inicio rGH SDS	0,072	0,472	0,69	-0,77
Talla inicio rGH SDS	0,072	0,571	0,75	-0,73
IMC inicio rGH SDS	0,042	0,559	0,75	-0,87
VC1a-inicio rGH (cm/año)	0,873			
VC 1a-inicio rGH SDS	0,747			
PC inicio rGH SDS	0,285			
IGF-1 previo tratamiento (ng/ml)	0,000	1	1	0,003
Dosis rGH	0,037	0,795	0,891	69,52
Ganancia Talla 4meses SDS	0,872			
VC inicio rGH-4meses (cm/año)	0,623			
VC inicio rGH-4meses SDS	0,468			
AumentolGF-1 4meses (ng/ml)	0,441			
Aumento IGFBP-3 4meses(mcg/ml)	0,441			
GananciaTalla 1a SDS	0,329			
VC inicio rGH -1 año (cm)	0,872			
VC inicio rGH -1año SDS	0,747			
PC 1año SDS	0,200			
AumentolGF1 1año (ng/ml)	0,333			
AumentolGFBP-3 1año (mcg/ml)	0,333			
Ganancia Talla 2 años SDS	0,329			
VC 2 años (cm)	0,505			
VC 2 años SDS	0,285			
PC 2 años SDS	0,747			
Tiempo tratamiento rGH (años)	0,787			

Utilizando como variable dependiente la talla al inicio del tratamiento estrogénico se ha evidenciado una correlación positiva y estadísticamente significativa en variables como el IMC e IGF1, y próximas a la significación en parámetros antropométricos (Talla, peso al inicio del tratamiento) y dosis inicial rGH.

D) Ganancia de talla SDS respecto a la diferencia de talla entre el inicio de tratamiento con rGH y talla al inicio de terapia estrogénica.

	P	R ²	R	COEFICIENTE B
SEG	0,118			
PRN SDS	0,700			
LRN SDS	0,787			
Talla genética SDS	0,898			
Edad inicio rGH (años)	0,433			
Peso inicio rGH SDS	0,637			
Talla inicio rGH SDS	0,546			
IMC inicio rGH SDS	0,651			
VC1a-inicio rGH (cm/año)	0,094	0,75	0,86	0,134
VC 1a-inicio rGH SDS	0,014	0,813	0,91	0,189
PC inicio rGH SDS	0,000	0,546	0,74	0,628
IGF-1 previo tratamiento (ng/ml)	0,747			
IGFBP-3 previo tratamiento (mcg/ml)	0,667			
Dosis rGH	0,183			
Ganancia Talla 4meses SDS	0,050	0,372	0,61	0,685
VC inicio rGH-4meses (cm/año)	0,020	0,512	0,72	-0,114
VC inicio rGH-4meses SDS	0,025	0,161	0,40	-0,056
AumentoIGF-1 4meses (ng/ml)	0,779			
Aumento IGFBP-3 4meses (mcg/ml)	0,963			
GananciaTalla 1a SDS	0,154			
VC inicio rGH -1 año (cm)	0,013	0,750	0,87	0,134
VC inicio rGH -1año SDS	0,014	0,736	0,86	0,189
PC 1año SDS	0,208			
AumentoIGF1 1año (ng/ml)	0,618			
AumentoIGFBP-3 1año (mcg/ml)	0,957			
Ganancia Talla 2 años SDS	0,265			
VC 2 años (cm)	0,955			
VC 2 años SDS	0,610			
PC 2años SDS	0,215			
Tiempo tratamiento rGH (años)	0,939			

Las correlaciones realizadas utilizando como variable dependiente la ganancia de talla respecto al intervalo entre el inicio de tratamiento con rGH y terapia estrogénica muestran una asociación positiva y estadísticamente significativa en parámetros auxológicos como la ganancia de talla (Gráfico7), y la velocidad de crecimiento tanto en cm como en SDS en diferentes periodos evolutivos (4 meses y 1 año respectivamente).

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

E) Ganancia de talla SDS respecto al intervalo de tiempo de tratamiento con rGH antes de iniciar tratamiento con estrógenos.

Se realizaron 3 correlaciones utilizando como variable dependiente el intervalo de tiempo (años) entre inicio de tratamiento con rGH y estrógenos y como variables independientes:

- Delta Ht SDS
- Ganancia de talla SDS respecto a la talla de inicio de estrógenos (TadultaSDS-Talla inicio estrógenos SDS).
- Ganancia de talla al inicio de terapia estrogénica respecto a talla inicio con rGH (TinicioestrógenosSDS- Talla inicio rGH).

	P	R ²	COEFICIENTE B
Delta Ht SDS	0,872		
TadultaSDS-Talla inicio estrógenosSDS	0,957		
TinicioestrógenosSDS- Talla inicio rGH	0,732		

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas utilizando como variable dependiente el intervalo de tiempo con rGH antes de iniciar tratamiento con estrógenos.

5.3 Estudio comparativo de la talla adulta entre pacientes tratadas y no tratadas (Tablas 20 y 21).

Se realizó un estudio para valorar si existían diferencias respecto a la talla final entre pacientes tratadas y no tratadas con rGH.

La media de talla fue de 152,53 (pacientes tratadas) y 145,44 (pacientes no tratadas) objetivándose una diferencia de medias de 7,05 cm entre pacientes tratadas y no tratadas con rGH.

Tabla 20. Estudio descriptivo de talla adulta entre pacientes tratadas y no tratadas con rGH.

	N	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Talla adulta tratada rGH	17	152,53	6,32	141,00	163,80
Talla adulta no tratada	5	145,44	3,69	141,60	149,50

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Tabla 21. Estudio comparativo de talla adulta entre pacientes tratadas y no tratadas con rGH.

Tratamiento	SI/NO	N	Rango medio	Sumatorio de rangos	Significación estadística(p)
Talla adulta total	SI	17	12,63	202	0,032
	NO	5	5,80	29	

Al realizar el estudio estadístico se evidenciaron diferencias significativas en ambos grupos con un valor de $p=0,032$,

5.4 Estudio comparativo de la ganancia de talla adulta según el cariotipo. (Tablas 22 y 23)

Tabla 22 y 23. Estudio comparativo de la ganancia de talla adulta según el cariotipo.

	Cariotipo	N	Rango medio
Ganancia de talla total	45XO	5	4,20
	"46Xi" (Xq)	2	9,50
	46Xi(Xq)/45X0	1	8,00
	45X0/46X+der(X)	1	3,50
	45X0/47XXX	1	3,50

	Ganancia talla total
Chi-cuadrado	6,004
df	4
Significación estadística	,199

No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre cariotipo y ganancia de talla final ($p=0,199$).

DISCUSIÓN

Valoración del estudio descriptivo

Durante la realización del estudio descriptivo se evidenció una mejoría en algunos de los parámetros auxológicos y analíticos estudiados a lo largo del tratamiento.

A los 12 meses de iniciar tratamiento con rGH se observa un incremento de la velocidad de crecimiento de hasta 8,21 cm/año (2,5 SDS) con una diferencia respecto a la inicial de 3,22 cm, datos similares a los obtenidos por el Comité Asesor de Hormona de Crecimiento de Canadá^{11,16}, y algunos estudios españoles como Fernández et al. y Ferrández et al, que evidencian incrementos de 4,1 a 7,2 cm en la velocidad de crecimiento^{18,19,24}.

De igual manera al año de tratamiento, también se objetivó una mejoría del pronóstico de crecimiento de las pacientes con una ganancia de 4,39cm (de 144,98cm a 149,37cm) y de 0,67 SDS (de -2,91 a -2,24SDS respectivamente).

Respecto a los parámetros analíticos, se produce un incremento progresivo de los niveles de IGF1 e IGFBP3 hasta el final de tratamiento, llegando a triplicar su valor inicial pero manteniéndose siempre dentro de los límites de la normalidad.

Evolución longitudinal de parámetros antropométricos

Tal y como muestran los resultados respecto a la evolución longitudinal de los principales parámetros auxológicos, se puede observar que los mayores cambios a nivel de talla, VC y PC se producen en el primer año de tratamiento, (4-12 meses después del inicio) manteniéndose un incremento posterior menos significativo hasta permanecer constante.

Una excepción a lo comentado anteriormente se objetiva a nivel de la velocidad de crecimiento a los 2 años ya que muestra un ligero descenso si bien es cierto que presenta valores muy superiores a los iniciales.

Respecto a los parámetros analíticos destacar los cambios significativos que se producen en los niveles de IGF-1 que aumenta de manera exponencial hasta el final del tratamiento triplicando su valor inicial.

Valoración de las respuestas a corto y largo plazo

Los resultados de la respuesta del tratamiento con rGH a corto plazo son favorables para el primer criterio de respuesta (Aumento de la VC 3 cm/año o a los 12 meses tras inicio de tratamiento) ya que se cumple en el 66,6% de las pacientes estudiadas. Sin embargo para el segundo criterio de respuesta (aumento de VC superior a 3 SDS a los 12 meses de tratamiento) no se evidencia respuesta favorable, ya que este sólo se cumple en el 40 % de los casos, si bien es cierto que el incremento medio es de 2,5 SDS por lo que se podría considerar un resultado favorable.

Estos datos son similares a los obtenidos en estudios previos ^{11,12}, e incluso mejoran los resultados obtenidos por Quigley et al¹⁴, ya que en este estudio la ganancia en velocidad de crecimiento era aproximadamente de 2cm/año.

Los resultados de la respuesta al tratamiento a largo plazo mostraron igualmente datos favorables, ya que se produjo una ganancia media de talla final con respecto a la talla inicial de 41,73cm \pm 18,43cm, con una ganancia de talla en SDS (Delta Ht SDS) de 1,008 SDS.

Además es importante destacar que las pacientes ganaron una media de 7,52 cm \pm 5,44 cm respecto a su pronóstico de crecimiento previo al tratamiento.

Esto se correlaciona con estudios previos como el realizado por Radetti et al¹⁹, en el cual la ganancia de talla final puede llegar hasta los 9,2 cm y que corroboran estudios más recientes donde la ganancia de talla final es de aproximadamente de 7 cm^{16,25} y mayor a 1 SDS¹⁵, aunque puede llegar a ser incluso mayor tal y como demuestran Van Pareren et al²⁰.

Análisis de cambios en parámetros pre y 1 año después del inicio del tratamiento

El primer paso en la estadística analítica y primer objetivo del estudio fue demostrar que el inicio de tratamiento con rGH supuso un cambio estadísticamente significativo en los parámetros antropométricos y analíticos de la muestra tras un año de tratamiento. Como resultado, se obtuvieron diferencias significativas pre-tratamiento -1 año después del inicio del tratamiento en talla ($p=0,011$), velocidad de crecimiento ($p=0,004$) e IGF1 ($p=0,043$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el pronóstico de crecimiento ni en los valores de IGFBP-3.

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Otros de los objetivos fue valorar que tras un tratamiento completo con hormona de crecimiento y presentar los pacientes una talla adulta, también existían diferencias estadísticamente significativas, evidenciándose una asociación positiva con la talla en SDS.

Análisis de factores predictores de respuesta final.

Respecto a las variables de respuesta final, el análisis realizado evidencia la presencia de asociación positiva estadísticamente significativa en algunas de ellas.

La primera variable estudiada fue la ganancia de talla adulta respecto a la talla inicial en SDS, es decir, DELTA Ht SDS, utilizada ya en algún ensayo como el de Ranke et al.¹³.

Cabe destacar que en el análisis realizado no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa con los datos estudiados, sin embargo, se han identificado valores próximos a la significación respecto a la talla al inicio del tratamiento, dosis de rGH al inicio, y edad de inicio de la pubertad.

Este hecho, podría ser debido al escaso tamaño muestral, ya que algunos autores han encontrado correlación con algunas de estas variables^{21,22}, (especialmente edad de inicio de pubertad, dosis de rGH o edad ósea) .

Las correlaciones realizadas tomando la segunda variable estudiada (Ganancia de talla adulta respecto al pronóstico de crecimiento inicial) evidencian una relación positiva estadísticamente significativa para parámetros perinatales como la edad gestacional y la longitud al nacimiento.

Este último y según refieren algunos autores^{23,5}, parece estar directamente relacionado a la haploinsuficiencia del gen SHOX, que es responsable del crecimiento y otros hallazgos como la deformidad de Madelung por lo que se podría considerar responsable de la talla baja en estas pacientes.

Un estudio realizado por Aceña et al³², puso de manifiesto que las pacientes presentaban un peso (percentil 25), longitud del recién nacido (longitud inferior en -2,85 cm de media) y edad gestacional (semana 38 de edad gestacional) inferiores respecto al grupo control de pacientes no afectas de síndrome de Turner.

También se hallaron correlaciones positivas estadísticamente significativas a nivel de los parámetros analíticos (IGF1 e IGFBP-3) al año de tratamiento, ya que se producía un aumento progresivo de los mismos, los cuales podrían relacionarse con una mejor respuesta clínica, (a mayores niveles de IGF1 e IGFBP3 existiría mayor ganancia de talla).

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

En este sentido, se han realizado algunos estudios^{27,28}, que han pretendido correlacionar la dosis de rGH administrada con un incremento de los parámetros analíticos, los cuales se cree podrían tener un efecto positivo en la respuesta clínica, si bien es cierto que otros autores como García et al²³ o Wetterau et al²⁹ consideran que no afecta a la respuesta, lo que evidencia la necesidad de la realización de más estudios.

La dosis inicial de rGH parece presentarse como un factor de respuesta favorable ya que presenta resultados próximos a la significación o estadísticamente significativos en la primera y cuarta variables estudiadas (Ganancia de talla respecto a la talla al inicio con rGH y estrógenos respectivamente), de tal forma que una dosis mayor al inicio de tratamiento parece mejorar la ganancia de talla final, si bien es cierto que no se han evidenciado resultados estadísticamente significativos respecto al tiempo de tratamiento para ninguna de las variables estudiadas.

Tal y como se ha comentado anteriormente, el hecho de que la dosis de rGH sea considerado como factor predictivo favorable de respuesta en estas pacientes es objeto de controversia²⁴, ya que algunos autores como Ranke et al²⁵ han establecido correlaciones positivas estadísticamente significativas respecto a dosis ($>0,27\text{mg/kg}$), frecuencia (días a la semana) y edad de inicio (a partir de los 2 años), mientras que otros no han encontrado correlación.

En el presente trabajo no se ha realizado estudio respecto a la frecuencia de las inyecciones, al utilizar todas las pacientes la pauta de 7 días a la semana.

Si bien es cierto, que en nuestro estudio la duración del tratamiento con rGH no parece influir en la ganancia de talla final, los resultados estadísticamente significativos obtenidos en la cuarta variable a estudio (Ganancia de talla SDS respecto a la ganancia de talla entre el inicio de tratamiento con rGH y el inicio de terapia estrogénica) parecen indicar que el tiempo de tratamiento hasta el inicio de la terapia estrogénica si podría actuar como factor significativo para la ganancia de talla adulta, es decir a mayor años de tratamiento con rGH antes de iniciar terapia estrogénica mayor ganancia de talla.

De ésta manera, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para variables como el pronóstico de crecimiento, la ganancia de talla y la velocidad de crecimiento en diferentes periodos evolutivos, además se evidencian correlaciones positivas en todas ellas, algunas de ellas próximas a la correlación máxima (PC, $r^2:0,546$ $p < 0,000$, Incremento VC primer año, $r^2:0,736$, $p < 0,014$).

Evaluación de los factores predictivos de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (rGH) en pacientes con síndrome de Turner.

Sin embargo al establecer una correlación con este periodo y la quinta variable a estudio (ganancia de talla final respecto al intervalo en años de tratamiento con rGH antes del inicio de terapia estrogénica) no se han demostrado en este estudio diferencias estadísticamente significativas.

Chernausek et al.²⁶ definieron este intervalo de tiempo como un factor predictivo importante de talla adulta e incluso llegaron a formular una ecuación para calcular de manera aproximada la ganancia de talla: Ganancia talla (cm)=2.1 x años de tratamiento con rGH antes del inicio de terapia estrógenica. (Si aplicamos la ecuación a los datos obtenidos a nuestro estudio, ganancia de talla=2.1x 5,42= 11,38 cm de ganancia de talla adulta).

Este resultado no es aplicable a nuestro estudio ya que la ganancia media de talla final respecto al pronóstico de crecimiento inicial es de 7,52 cm.

Según los resultados obtenidos en el presente estudio, se puede determinar que los factores predictivos de buena respuesta a largo plazo y por orden de importancia son: A) Mayor dosis de rGH al inicio del tratamiento, B) Mayor tiempo de tratamiento con rGH hasta inicio de terapia estrógenica, C) Incremento en los niveles de IGF1 e IGFBP-3 durante el primer año de tratamiento.

Análisis de diferencia en talla final respecto a pacientes tratadas y no tratadas.

Para valorar las diferencias existentes respecto a la talla final entre pacientes tratadas con rGH y no tratadas, se realizó un estudio descriptivo y analítico que evidenció una diferencia media de talla entre ambos grupos de 7,05 cm \pm 2,63, lo que manifiesta el gran efecto en la talla final que supone el tratamiento con rGH.

Al realizar el estudio comparativo entre ambos grupos se evidencian diferencias estadísticamente significativas (p=0,032) lo que pone de manifiesto el efecto positivo que presenta el tratamiento con rGH para la talla final.

Los estudios realizados por Paschino et al³⁰ y Rosenfeld et al³¹, demuestra la presencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con una ganancia media de talla de 6,2 a 6,7 cm.

Estudio comparativo de la ganancia de talla adulta según el cariotipo.

Se estableció una comparación para valorar la ganancia de talla adulta según el cariotipo de las pacientes. Sin embargo al realizar el análisis estadístico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,147$).

Ranke MB et al²⁵, realizaron un estudio analítico que tampoco evidenció diferencias significativas para los diferentes cariotipos, por lo que no parece, si bien son necesarios más estudios, que el cariotipo actúe como un factor predictivo positivo.

Limitaciones

El estudio se realizó a partir de un tamaño muestral muy pequeño ($n=31$) de las cuales sólo 22 se estudiaron de manera completa, lo que permitió evitar factores de confusión, pero limitó reflejar la realidad de las pacientes de síndrome de Turner tratadas con rGH y pudo afectar a los resultados de los diferentes estudios analíticos realizados.

Hoy en día, debido al avance de las técnicas de diagnóstico fetales, es infrecuente que una gestación en la que se diagnostica alguna alteración cromosómica llegue a término, hecho que se manifiesta en el menor número de pacientes afectas con estos síndromes en las consultas; por ello, resulta complicado alcanzar tamaños muestrales amplios para obtener resultados concluyentes.

Perspectivas futuras

Por todo lo expuesto anteriormente, tanto en esta patología como en muchas otras, se debe favorecer la realización de estudios multicéntricos para conseguir tamaños muestrales suficientes y conseguir resultados concluyentes.

Esto permitiría el estudio de otros factores predictivos como la edad ósea al inicio del tratamiento y otros parámetros de metabolismo óseo, analíticos, genéticos y de calidad de vida que permitieran establecer modelos de regresión lineal de factores predictivos.

CONCLUSIONES

1. El estudio realizado en pacientes afectas de síndrome de Turner y tratadas con rGH evidencia diferencias estadísticamente significativas en los principales parámetros antropométricos y analíticos determinados de forma previa y a los 12 meses de tratamiento. Las pacientes afectas de síndrome de Turner y tratadas con rGH presentan a los 12 meses de iniciado el mismo un aumento de talla SDS, Velocidad de crecimiento SDS e IGF1 de forma estadísticamente significativa.
2. El tratamiento con rGH en pacientes con síndrome de Turner ofrece una buena respuesta a corto plazo, valorada en forma de ganancia de velocidad de crecimiento (cm/año) a los 12 meses de tratamiento.
3. Se evidencia una buena respuesta al tratamiento con rGH a largo plazo, valorada en ganancia de talla adulta respecto a la talla al inicio del tratamiento (cm y SDS) y ganancia de talla adulta respecto al pronóstico de crecimiento inicial (cm y SDS).
4. Las principales variables predictivas de buena respuesta al tratamiento con rGH a largo plazo son por orden de importancia: A) Dosis de rGH B) Tiempo de tratamiento con rGH hasta inicio de terapia estrogénica C) Niveles de IGF1 e IGFBP3 a los 12 meses de tratamiento.
5. Se observa una diferencia de $7,05 \pm 2,63$ cm entre pacientes tratadas con rGH y no tratadas, lo que pone de manifiesto el gran efecto que presenta sobre la talla final el tratamiento con rGH en las pacientes afectas de síndrome de Turner.
6. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la ganancia de talla y el cariotipo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W., Schor N.F., Behrman R.E. Nelson tratado de Pediatría. 19.ª edición. 2011:2024-7.
- 2) Barreda Bonis AC, Gonzalez Casado I, Gracia Bouthelier R. Síndrome de Turner. Protocolo diagnóstico pediátrico. 2011;1:218-27.
- 3) Pozo Román J. Formas no clásicas de deficiencia de hormona de crecimiento. Bol Pediatr 1991; 32: 239 – 53.
- 4) Guyton A.C., Hall J.E. Tratado de Fisiología médica. 11ª edición. 921-7
- 5) Labarta J.I., Ferrández A., Mayayo E., Calvo M.T., Sanjuan M.P., Cancer E. et al. Síndrome de Turner. Tratado de Endocrinología pediátrica. 4ª edición. 2009:551-68
- 6) López Siguero J.P., Jiménez del Valle M. Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatría. JANO 2008;1704:40-41
- 7) Rojas Gabulli M.I. Aspectos prácticos de la antropometría en pediatría. Paediatrics, Vol. 3, Nº 1, 2000.
- 8) Muñoz M.T. Pubertad normal y sus variantes. Pediatr Integral 2007;11(6):505-514.
- 9) Ferrández-Longás A., Mayayo E., Labarta J.I., Bagué L, Puga B., Rueda C., et al. Estudio longitudinal de crecimiento y desarrollo. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002. *Patrones de crecimiento y desarrollo en España*. Atlas de gráficas y tablas. Madrid: Ergon; 2004. p. 61-115.
- 10) Cortés Blanco A., Labarta Aizpún J.I., Ferrández A., Mayayo E. Valores de referencia de IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 y osteocalcina en niños sanos zaragozanos. An Esp Pediatr. 51 (2) 1999.
- 11) Rosenfeld R.G. Acceleration of growth in Turner syndrome patients treated with growth hormone: summary of three-year results. Journal of Endocrinological Investigation 1989;12(8 Suppl 3):49-51. 161

- 12) Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Growth hormone treatment to final height in Turner Syndrome: A randomized controlled trial. *Hormone Research* 1998;50(SUPPL.3 Sept.,1998):25. 58.
- 13) Ranke M.B., Lindberg A. and on behalf of the KIGS International Board. Observed and Predicted Growth Responses in Prepubertal Children with Growth Disorders: Guidance of Growth Hormone Treatment by Empirical Variables. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1229-1237
- 14) Quigley C.A., Crowe B.J., Anglin G., Chipman J.J. Growth hormone and low dose estrogen in Turner Syndrome: Results of a United States multi-center trial to near-final height. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002;87(5):2033-41.
- 15) Linglart A., Cabrol S., Berlier P., Stuckens C., Wagner K., de Kerdanet M. *et al.* Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome.
- 16) The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomised Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90(6):3360-3366.
- 17) Baxter L., Bryant J., Cave C.B., Milne R. Hormona de crecimiento recombinante en niñas y adolescentes con síndrome de Turner (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd
- 18) Fernández R.M. Patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3a. ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 244-74.
- 19) Ferrández A., Labarta J.I., Calvo M., Mayayo E., Puga B., Cáncer E., *et al.* Síndrome de Turner. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3a ed, Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 780-803.
- 20) Van Pareren Y.K., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T., Sas T.C., Jansen M., Otten B.J., *et al.* Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, vol. 88, no 3, p. 1119-1125.

- 21) Van Den Broeck J., Massa G.G., Attanasio A., Matranga A., Chaussain J.L., Price D.A., *et al.* Final height after long term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 729-735.
- 22) Heinrich J.J., Martínez A., Pasqualini T., Santucci Z., Stivel M. Revisión bibliográfica: Evaluación de tallas finales alcanzadas por pacientes con síndrome de Turner tratadas con hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr*, 2001, vol. 99, p. 239-43.
- 23) García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. AEPaped. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones;2010.p. 55-64
- 24) Garagorri Otero J.M. Talla adulta en pacientes con síndrome de Turner tratadas con GH. *Avances en endocrinología pediátrica*, p. 171.
- 25) Ranke M.B., Lindberg A., Ferrández Longás A., Darendeliler F., Albertsson-Wikland A., Dunger D., *et al.* Major determinants of height development in Turner syndrome (TS) patients treated with GH: analysis of 987 patients from KIGS. *Pediatric research*, 2007, vol. 61, no 1, p. 105-110.
- 26) Chernausek S.D., Attie K.M., Cara J.F., Rosenfeld R.G., Frane J. Growth Hormone Therapy of Turner Syndrome: The Impact of Age of Estrogen Replacement on Final Height 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, vol. 85, no 7, p. 2439-2445.
- 27) Tillmann V., Patel L., Gill M.S., Whatmore A.J., Price D.A., Kibirige M.S., *et al.* Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. *CLINICAL ENDOCRINOLOGY-OXFORD*-, 2000, vol. 53, no 3, p. 329-336.
- 28) Cohen P, Alan D. Rogol, Howard C, Bright G, Kappelgaard A.M, Rosenfeld R and on behalf of the American Norditropin Study Group. Insulin Growth Factor-Based Dosing of Growth Hormone Therapy in Children: A Randomized, Controlled Study. *JCEM* 2007; 92(7):2480-2486.
- 29) Wetterau L., Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. *JPediatr Endocrinol Metab*.2000;13:1371-6.

30) Pasquino A.M., Pucarelli I., Segni M., Tarani L., Calcaterra V., Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *Journal of endocrinological investigation*, 2005, vol. 28, no 6, p. 350-356.

31) Rosenfeld R.G., Attie K.M., Frane J., Brasel J.A., Burstein S., Cara J.F., *et al.* Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *The Journal of pediatrics*, 1998, vol. 132, no 2, p. 319-324.

32) Aceña I., MacDonald A., Martínez-Fernández M.L., Bermejo E., Martínez-Frías M.L. Análisis clínico epidemiológico de las niñas recién nacidas con síndrome de Turner y de aquellas con tres cromosomas X. *Boletín del ECEMC*. P. 55.